

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/26, 239/36, 251/22, 253/06, A61K 31/505, 31/53		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54311
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	28. Oktober 1999 (28.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02497		I-46041 Asola (IT). CESANA, Raffaele [IT/IT]; Via S. Marcellina, 4, I-20125 Milano (IT).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 14. April 1999 (14.04.99)		(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim (DE).	
(30) Prioritätsdaten: MI98A000819 17. April 1998 (17.04.98) IT		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE). BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Serio, 15, I-20139 Milano (IT).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D-55411 Bingen (DE). PAL- LUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D-55411 Bingen (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE). CEREDA, Enzo [IT/IT]; Via Monte Sabotino 29A, I-15067 Novi Ligure (IT). BIGNOTTI, Maura [IT/IT]; Via Anfossi, 18, I-20135 Milano (IT). PELLEGRINI, Carlomaria [IT/IT]; Via Cappuccini, 5, I-26841 Casalpusterlengo (IT). SCHIAVI, Giovanni, Battista [IT/IT]; Via Montello, 7,			
(54) Title: NOVEL DIPHENYL-SUBSTITUTED 6-RING-HETEROCYCLES, METHODS FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENTS			
(54) Bezeichnung: NEUE DIPHENYL-SUBSTITUIERTE 6-RING HETEROCYCLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to novel diphenyl-substituted 6-ring-heterocycles of general formula (I), wherein A, X and the radicals R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the meanings given in the description. The invention also relates to methods for producing the inventive compounds and to their use as medicaments.</p>		<p style="text-align: right;">(I)</p>	
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-substituierte 6-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), wobei A, X und die Reste R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

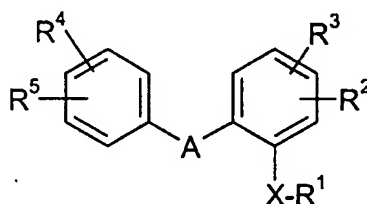
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue Diphenyl-substituierte 6-Ring Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-substituierte 6-Ring Heterocyclen, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



(I)

10

worin

- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 15 | A | ein gesättigter oder ungesättigter 6-gliedriger Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -OR ⁸ , =O oder C ₁ -C ₆ -Alkyl substituiert ist, wobei der C ₁ -C ₆ -Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy oder -NR ⁶ R ⁷ ; |
| 20 | X | Sauerstoff, Schwefel oder NR ⁶ ; |
| 25 | R ¹ | ein C ₁ -C ₁₀ -Alkyl-, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl- oder C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C ₆ -C ₁₀ -Aryl, -COOR ⁸ , -CONHSO ₂ R ⁸ , -CONR ⁶ R ⁷ , -CH=NOR ⁸ , -COR ⁸ , -NR ⁶ R ⁷ , -NHCOR ⁸ , -NHCONR ⁶ R ⁷ , -NHCOOR ⁸ , -OR ⁸ , -OCOR ⁸ , -OCOOR ⁸ , -OCONR ⁶ R ⁷ , -SR ⁸ , -SOR ⁸ , -SO ₂ R ⁸ , -SO ₃ H, -SO ₂ NR ⁶ R ⁷ , Halogen oder durch ein N-Oxid der Formel -NOR ⁶ R ⁷ substituiert sein kann; |
| 30 | R ² und R ³ | die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, -NR ⁶ R ⁷ , Halogen, Nitro, CF ₃ , CN, -OR ⁸ , C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl oder C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl, |
| | R ² und R ³ | C ₆ -C ₁₀ -Aryl, Aryl-C ₁ -C ₆ -alkyl, C ₆ -C ₁₀ -Aryloxy; |
| 35 | R ⁴ und R ⁵ | die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, |

2

-NR⁶R⁷, Halogen, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₁₀-Alkyl,
C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl,

R⁴ und R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₆-C₁₀-Aryloxy;

5

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder
C₂-C₁₀-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl
oder -OR⁸ substituiert sein können,

10

R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen,
-OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert
sein kann;

15

R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder
C₂-C₁₀-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl
oder -OR⁸ substituiert sein können,

20

R⁷ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen,
-OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert
sein kann;
oder

25

R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder
ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome
Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der
Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl
substituiert sein kann;

30

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, einen
Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach
substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

35

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- 5 A ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist;
- X Sauerstoff, Schwefel oder NR⁶;
- 10 R¹ ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, Phenyl, -COOR⁸, -CONHSO₂R⁸, -CONR⁶R⁷, -CH=NOR⁸, -COR⁸, -NR⁶R⁷, -NHCOR⁸, -NHCONR⁶R⁷, -NHCOOR⁸, -OR⁸, -OCOR⁸, -OCOOR⁸, -OCONR⁶R⁷, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₃H, -SO₂NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom oder durch ein N-Oxid der Formel -NOR⁶R⁷ substituiert ist;
- 15 R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl,
- 20 R² und R³ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;
- R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl,
- 25 R⁴ und R⁵ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;
- R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 30 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
- 35

4

- R^7 Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 5 R^7 Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
oder
- 10 R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch , C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 15 R^8 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃ substituiert ist, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
- 20 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

- 25 A ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist;
- 30 X Sauerstoff;
- R^1 ein C₁-C₄-Alkyl-Rest, der durch -CONHSO₂R⁸, -CONR⁶R⁷, -CH=NOR⁸, -NR⁶R⁷, -NHCOR⁸, -NHCONR⁶R⁷, -NHCOOR⁸, -OCONR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ oder durch ein N-Oxid der Formel -NOR⁶R⁷
- 35 substituiert ist;

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

5 R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;

10 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,

15 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;

20 R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,

25 R⁷ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
oder

30 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch , C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;

35 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃ substituiert ist, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin

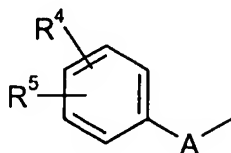
- 5 A ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als
Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und
gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl
substituiert ist;
- 10 X Sauerstoff;
- R¹ C₁-C₄-Alkyl, das durch -NR⁶R⁷ oder durch ein N-Oxid der Formel -
NOR⁶R⁷ substituiert ist;
- 15 R² und R³ Wasserstoff;
- R⁴ und R⁵ Wasserstoff;
- R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;
- 20 R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
oder
- 25 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder
ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol,
Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin,
Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin,
wobei die genannten Heterocyclen gegebenenfalls durch Methyl,
Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein können, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
30 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderer Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin

- 5 A ein 6-gliedriger Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe Pyridin,
Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder Triazin, der gegebenenfalls durch
=O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;
- X Sauerstoff;
- 10 R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, die jeweils durch -NR⁶R⁷ oder durch ein N-
Oxid der Formel -NOR⁶R⁷ substituiert sind;
- R² und R³ Wasserstoff;
- 15 R⁴ und R⁵ Wasserstoff;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;
- 20 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

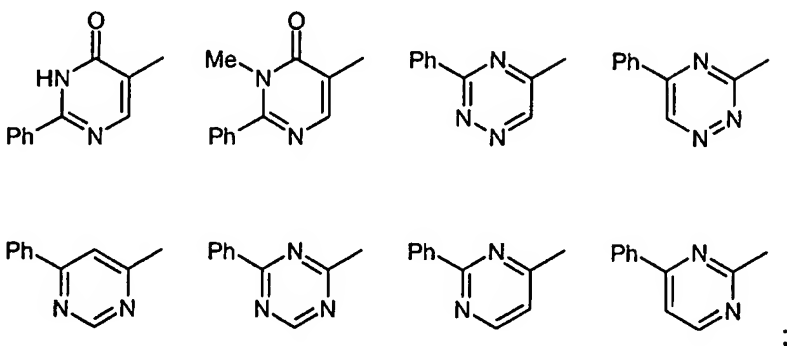
8

Von Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann

5



X Sauerstoff;

R¹ Ethyl oder Propyl, die jeweils durch -NR⁶R⁷ substituiert sind;

10

R² und R³ Wasserstoff;

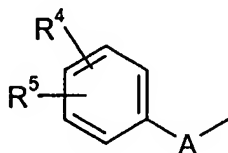
R⁶ Methyl, Ethyl oder Propyl;

15

R⁷ Methyl, Ethyl oder Propyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

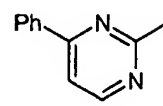
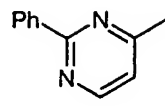
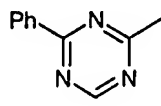
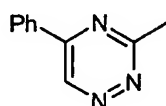
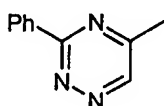
9

Von besonderer Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann

5



;

X Sauerstoff;

R¹ -CH₂-CH₂-NR⁶R⁷;

10

R² und R³ Wasserstoff;

R⁶ Methyl;

15 R⁷ Methyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen
5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazin
3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-triazin
2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-1,3,5-triazin und
4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-pyrimidin.

25

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4

Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-

30 Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-

5 Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine

10 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

15 Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

20

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

25

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-

30 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder

35 wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃,
 5 Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

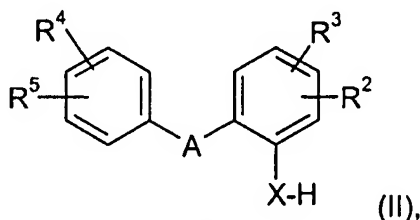
Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁶R⁷ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin,
 10 Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

15

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine hohe Affinität zu folgendem Rezeptortyp aufweist: "Na⁺ Kanal site 2" Bindungsstelle.
 20 Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Anlehnung an bekannte Analogieverfahren dargestellt werden. So können beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin A, X und die Reste R², R³, R⁴ und R⁵ die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 30 unter basischen Bedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

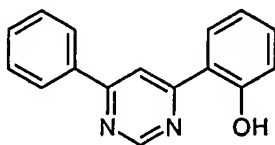


wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl darstellt und R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist, unter Alkylierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel
 35 (I) umgesetzt werden.

Die folgenden Synthesevorschriften dienen der näheren Erläuterung der zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbaren Analogieverfahren, ohne die Erfindung jedoch auf deren Gegenstand zu beschränken.

5

Beispiel 1: 4-(2-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-pyrimidin

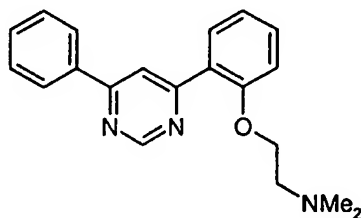


A solution of 1-(2-hydroxy phenyl)-3-phenyl-1,3-propandione (4 g) in formamide (40
10 ml) was heated at 170°C under stirring for 3 hours. After cooling the solution was poured into water and extracted several times with diethyl ether. The organic layer was essiccated, evaporated to dryness and the obtained residue was purified by flash chromatography (eluent cyclohexane- ethyl acetate 80-20).

Yield: 1.1 g; M.p. 170-172°C dec. (as hydrochloride salt)

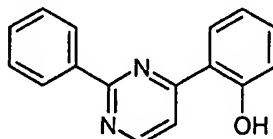
15

Beispiel 2: 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-6-phenyl-pyrimidin



A solution of 4-(2-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-pyrimidin (0.5 g, Beispiel 1) and NaH
20 (0.12 g, 80% in oil) in anhydrous DMF (5 ml) was stirred 20 minutes at room temperature. Then 2-dimethylamino ethyl chloride hydrochloride (0.29 g) was added and the solution was heated under stirring at 100°C for 6 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into water and the separated oil was extracted with ethyl acetate. The organic layer, after dessiccation, was evaporated to dryness to yield 500
25 mg of the title compound as a crude residue, which was purified through its hydrochloride salt. This was obtained by dissolving the free base in acetone and adding an ethereal solution of hydrochloric acid and filtering the crystallized salt.
Yield: 0.4 g; M.p. 135-140°C dec. (as hydrochloride salt, from acetone)

13

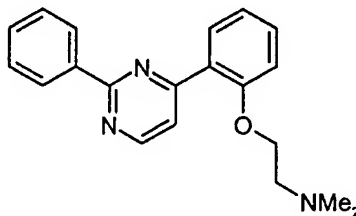
Beispiel 3: 4-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-pyrimidin

A solution of 3-bromo-chroman-4-one (2.5 g) and benzamidine hydrochloride (1.7 g)
 5 in anhydrous EtOH (25 ml) was refluxed for 6 hours in the presence of DBU (1.7 g).
 After cooling, the reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was
 partitioned between ethyl acetate and a diluted HCl aqueous solution. The organic
 layer was washed with a diluted Na₂CO₃ aqueous solution, with water, essiccated
 and evaporated to dryness to give the crude title compound. This was purified
 10 through its hydrochloride salt, prepared by dissolving the free base in acetone and
 adding an ethereal HCl solution.

Yield: 0.85 g; M.p. 195-198°C dec,(as hydrochloride salt from acetone).

Beispiel 4: 4-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-2-phenyl-pyrimidin

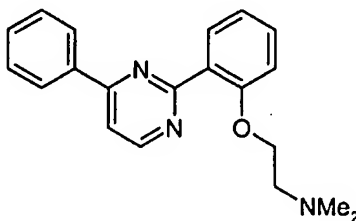
15



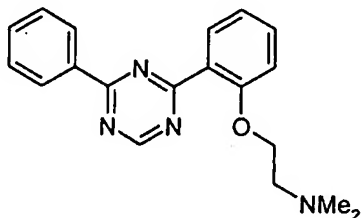
Die Darstellung erfolgte ausgehend von 4-(2-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-pyrimidin
 (Beispiel 3) wie unter Beispiel 2 beschrieben.

M.p. 210-215°C dec,(as hydrochloride salt from acetone).

20

Beispiel 5: 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-pyrimidin

25 Die Darstellung erfolgte in Analogie zu den Beispielen 2 und 4.

Beispiel 6: 2-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-4-phenyl-1,3,5-triazina) 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzamide

- 5 To a solution of 2-hydroxy-benzamide (10 g) and potassium carbonate (35.4 g) in dioxane (50 ml) and water (4.5 ml), N,N-dimethyl-2-chloroethylamine hydrochloride (6.5 g) was added. The mixture was heated at 85°C for 3 hrs. The solvent was removed, the resulting residue was poured into 5% HCl and extracted with diethyl ether. The aqueous phase was set to pH 9 using NaHCO₃ and then extracted with
- 10 ethyl acetate. The organic layer was dried and evaporated to give the target compound as a white solid (5.7 g)

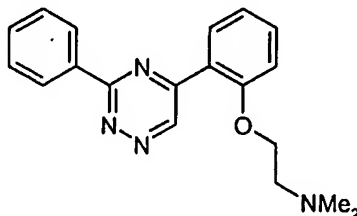
b) 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-N,N-dimethylamino-methylene benzamide

- A mixture of 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzamide (3 g) and N,N-dimethylformamide-dimethylacetale (4.2 ml) was stirred at 110-120°C for 3 hrs. The proceeding
- 15 methanol was distilled off under atmospheric pressure followed by a high vacuum distillation. The target compound (light oil) was used without further purification.

c) 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazin

- 20 To a solution of 2-(2-N,N-Dimethylamino-ethoxy)-N,N-dimethylamino methylene benzamide (4 g) in anhydrous THF under nitrogen, benzamidine hydrochloride (2.34 g) and t-BuOK (1.68 g) were added. The mixture was stirred at 55°C for 3 hrs, the solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography on neutral alumina (eluent: n-hexane-ethyl acetate 1-1) to obtain the
- 25 target compound as oil; then it was solubilized with ethyl acetate and a proper amount of oxalic acid was added. Then the oxalate salt of the title compound was obtained as white solid.

Yield: 0.2 g; M.p. 126-129°C dec.

Beispiel 7: 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazin**a) 1-[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethanon**

- 5 Die Darstellung erfolgte ausgehend von 1-(2-Hydroxyphenyl)-ethanon in Analogie zu Beispiel 6, Stufe a.

b) [2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-oxo-acetaldehyd

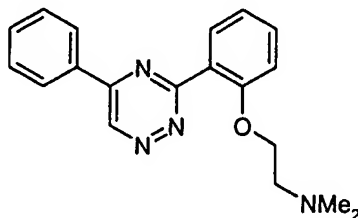
- To a solution of 1-[2-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethanone (4.35 g) in DMSO
 10 (8.8 ml) 48% HBr (1.8 ml) was added. The mixture was stirred at 80°C for 6 hrs. with a nitrogen flow bubbling into the reaction. Then it was poured into methylenechloride (50ml) and dried over MgSO₄. The mixture was neutralized to pH 7 with solid NaHCO₃, filtered and evaporated in high vacuum at low temperature. The target compound was used without further purification.

15

c) 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-triazin

- To a solution of Benzocarbimidic acid hydrazide (0.9 g) in MeOH (10 ml) at 5°C, a solution of [2-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-oxo-acetaldehyde in MeOH (1.4 g) was slowly added. The mixture was stirred at 5°C for 6 hrs. The solvent was removed
 20 in vacuum and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0.5) to obtain the target compound as a brown oil. Then it was dissolved in ethyl acetate and a proper amount of oxalic acid was added to give the oxalate salt of the target compound as a light yellow solid.
 Yield: 0.240 g; M.p. 167-170°C;

25

Beispiel 8: 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-triazin**a) 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzonitril**

- 5 Die Darstellung erfolgte ausgehend von 2-Hydroxybenzonitril in Analogie zu Beispiel 6, Stufe a.

b) 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-thiobenzamid

- 10 A mixture of trimethylsilyl sulfide (5 g) and NaOMe (1.5 g) were added dropwise to a stirred solution of 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzonitrile (2.66 g) in anhydrous 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone. The mixture was stirred at room temperature for 24 hrs., then it was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude product was used without further purification.

15

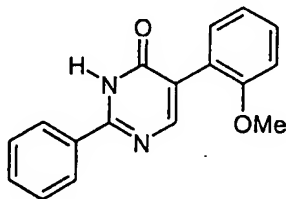
c) 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzocarbonylimidic acid hydrazide

- To a solution of 2-(2-dimethylamino-ethoxy)-thiobenzamide (9.4 g) in MeOH (50 ml), 85% water solution hydrazine hydrate (2.45 ml) was slowly added. The mixture was stirred at room temperature for 4 hrs, then the solvent was removed and the crude
20 product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 80-20-2) to give the target compound (1.2 g) as a brown oil.

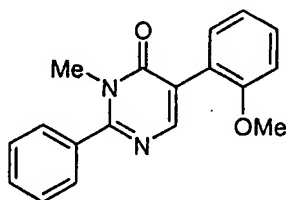
d) 3-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-triazin

- To a solution of 2-(N,N-Dimethylamino-ethoxy)-benzocarbonylimidic acid hydrazide
25 (1.2 g) in MeOH (10 ml) at 5°C, a solution of phenylglyoxale hydrate (0.82 g) in MeOH (8 ml) was slowly added. The mixture was stirred at 5°C for 2 hrs., then the solvent was removed in vacuum and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-1) to give the target compound as yellow oil. It was dissolved in ethyl acetate and a proper amount
30 of oxalic acid was added to obtain the oxalate salt of the target compound as a light yellow solid.

Yield: 0.260 g; M.p. 175-180°C dec.

Beispiel 9: 5-(2-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on

Into a mixture of 2-methoxy-phenyl acetic acid ethyl ester (11 g), ethyl formiate (8.2
5 ml) and sodium (1.5 g) was dropped EtOH (5 ml) at 0 °C and the resulting mixture
was stirred for 2 days at r. t. Water was added, the organic layer was separated, the
aqueous phase was washed with diethyl ether, acidified and extracted 3 times with
ethyl acetate. The combined extracts were washed with water, dried and evaporated
to give 2 g of ethyl-2-(2-methoxy-phenyl)-3-oxo-propionate. The above described
10 compound (2 g) was dissolved in water (50 ml), Na₂CO₃ (0.95 g) was added and into
the resulting mixture a solution of benzamidine (1.1 g) in water was dropped. The
mixture was then heated under stirring for 10 hrs at 60 °C, acidified and extracted 3
times with methylene chloride. The combined extracts were washed with 8%
aqueous solution of NaHCO₃, water, then dried and evaporated. The solid residue
15 was crystallized from diethyl ether to give the title compound as a white solid (0.4 g,
M.p. 245-7 °C).

Beispiel 10: 5-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-2-phenyl-pyrimidin-4-on

20

A mixture of 5-(2-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-on (0.4 g, Beispiel 9),
methyl iodide (0.134 ml), K₂CO₃ (0.398 g) and tetrabutylammonium bromide
(0.048 g) in toluene (60 ml) and water (10 ml) was refluxed for 2 hrs and evaporated.
The residue was taken up in diethyl ether and the insoluble material was filtered off.
25 The ethereal solution was evaporated and the residue was purified by flash
chromatography on silica gel (eluent: n-hexane-ethyl acetate 6-4) to obtain the title
compound in a pure form as a white solid (0.22 g).
M.p. 119-120 °C.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an verschiedenen Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

- 5 *In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von
10 besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

- Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in
15 Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R.Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure
20 (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor
25 verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.

Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).

Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μM .

5

Tabelle 1: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
4	96
6	66
7	98
8	95

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B.

10 Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt. Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μM .

Tabelle 2:

Beispiel	Ki [μM]
4	4
6	2,8
7	2,4

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische Polyneuropathie, Tinnitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder

Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie

5 p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter

10 Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiernmitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

15 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür

20 vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B.

25 Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure

30 und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie

35 z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle

wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

- 5 Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des

- 10 Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer
15 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

20

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

25

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
30	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		<hr/> 500 mg

- 35 Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt

und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

	B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
5		Wirkstoff	80 mg
		Milchzucker	55 mg
		Maisstärke	190 mg
		Mikrokristalline Cellulose	35 mg
10		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
		Magnesiumstearat	2 mg
			<hr/>
			400 mg

15

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke

20 und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

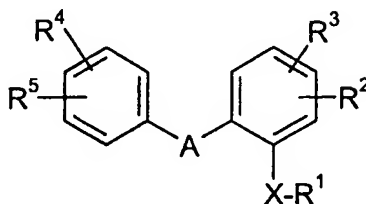
	C)	<u>Ampullenlösung</u>
25		Wirkstoff
		50 mg
		Natriumchlorid
		50 mg
		Aqua pro inj.
		5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser

30 gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

24
Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

A ein gesättigter oder ungesättigter 6-gliedriger Heterocyclus, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $-OR^8$, $=O$ oder C_1 - C_6 -Alkyl substituiert ist, wobei der C_1 - C_6 -Alkyl-Rest seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy oder $-NR^6R^7$;

X Sauerstoff, Schwefel oder NR^6 ;

R^1 ein C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $=O$, $-CN$, $-CHO$, C_6 - C_{10} -Aryl, $-COOR^8$, $-CONHSO_2R^8$, $-CONR^6R^7$, $-CH=NOR^8$, $-COR^8$, $-NR^6R^7$, $-NHCOR^8$, $-NHCONR^6R^7$, $-NHCOOR^8$, $-OR^8$, $-OCOR^8$, $-OCOOR^8$, $-OCONR^6R^7$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^6R^7$, Halogen oder durch ein N-Oxid der Formel $-NOR^6R^7$ substituiert sein kann;

R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, CF_3 , CN , $-OR^8$, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl,

R^2 und R^3 C_6 - C_{10} -Aryl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -Aryloxy;

R^4 und R^5 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, $-NR^6R^7$, Halogen, Nitro, CF_3 , CN , $-OR^8$, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl,

R^4 und R^5 C_6 - C_{10} -Aryl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, C_6 - C_{10} -Aryloxy;

- 5
10
15
20
25
30
- R^6 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^8$ substituiert sein können,
- R^6 C_6 - C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^8$, C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;
- R^7 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Phenyl, Benzyl oder $-OR^8$ substituiert sein können,
- R^7 C_6 - C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^8$, C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-SO_3H$, oder $-COOR^8$ substituiert sein kann;
oder
- R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl oder durch Benzyl substituiert sein kann;
- R^8 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH_3 , bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

- 5 A ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist;
- X Sauerstoff, Schwefel oder NR⁶;
- 10 R¹ ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, Phenyl, -COOR⁸, -CONHSO₂R⁸, -CONR⁶R⁷, -CH=NOR⁸, -COR⁸, -NR⁶R⁷, -NHCOR⁸, -NHCONR⁶R⁷, -NHCOOR⁸, -OR⁸, -OCOR⁸, -OCOOR⁸, -OCONR⁶R⁷, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₃H, -SO₂NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom oder durch ein N-Oxid der Formel -NOR⁶R⁷ substituiert ist;
- 15 R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl,
- 20 R² und R³ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;
- R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, SH, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl,
- 25 R⁴ und R⁵ Phenyl, Benzyl, Phenyloxy;
- 30 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 35 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;

27

- R⁷** Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 5 **R⁷** Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
oder
- 10 **R⁶ und R⁷** bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 15 **R⁸** Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃ substituiert ist, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
- 20 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

- 25 **A** ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist;
- 30 **X** Sauerstoff;
- R¹** ein C₁-C₄-Alkyl-Rest, der durch -CONHSO₂R⁸, -CONR⁶R⁷, -CH=NOR⁸, -NR⁶R⁷, -NHCOR⁸, -NHCONR⁶R⁷, -NHCOOR⁸, -OCONR⁶R⁷, -SO₂NR⁶R⁷ oder durch ein N-Oxid der Formel -NOR⁶R⁷
- 35 substituiert ist;

28

- R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;
- 5 R⁴ und R⁵ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, -NR⁶R⁷, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, CF₃, CN, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Phenyloxy;
- 10 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 15 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
- 20 R⁷ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Alkyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, Benzyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können,
- 25 R⁷ Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, -OR⁸, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -SO₃H, oder -COOR⁸ substituiert sein kann;
oder
- 30 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch , C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- 35 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃ substituiert ist, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3
worin

5 A ein 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der als
Heteroatome 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthalten kann und
gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch =O oder C₁-C₄-Alkyl
substituiert ist;

10 X Sauerstoff;

 R¹ C₁-C₄-Alkyl, das durch -NR⁶R⁷ oder durch ein N-Oxid der Formel -
NOR⁶R⁷ substituiert ist;

15 R² und R³ Wasserstoff;

 R⁴ und R⁵ Wasserstoff;

 R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

20 R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
oder

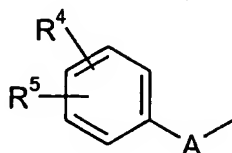
 R⁶ und R⁷ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder
25 ungesättigten Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe Pyrrol,
Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin,
Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin,
wobei die genannten Heterocyclen gegebenenfalls durch Methyl,
Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein können, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
30 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4
worin

- 5 A ein 6-gliedriger Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe Pyridin,
 Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin oder Triazin, der gegebenenfalls durch
 =O oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;
- X Sauerstoff;
- 10 R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, die jeweils durch -NR⁶R⁷ oder durch ein N-
 Oxid der Formel -NOR⁶R⁷ substituiert sind;
- R² und R³ Wasserstoff;
- 15 R⁴ und R⁵ Wasserstoff;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;
- 20 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, bedeuten,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

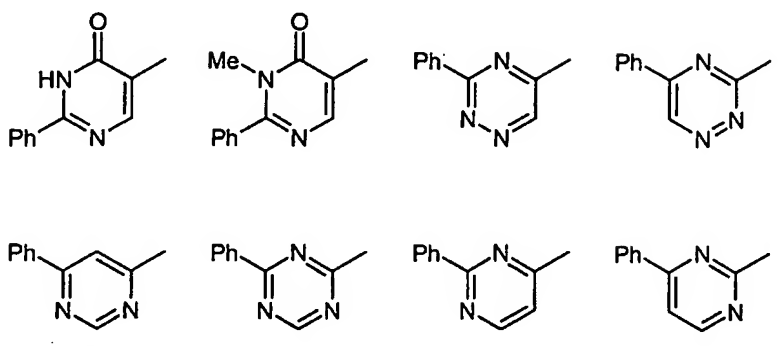
31

6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann

5



X Sauerstoff;

R¹ Ethyl oder Propyl, die jeweils durch -NR⁶R⁷ substituiert sind;

10

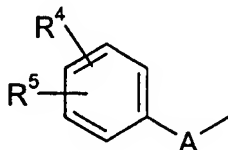
R² und R³ Wasserstoff;

R⁶ Methyl, Ethyl oder Propyl;

15 R⁷ Methyl, Ethyl oder Propyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

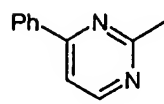
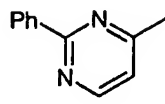
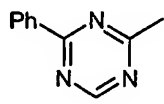
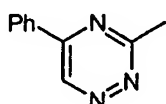
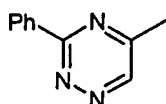
32

7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6
worin die Gruppe



für einen der folgenden Reste stehen kann

5



X Sauerstoff;

R¹ -CH₂-CH₂-NR⁶R⁷;

10

R² und R³ Wasserstoff;

R⁶ Methyl;

15

R⁷ Methyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20 8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel.

9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung.

25

10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese.

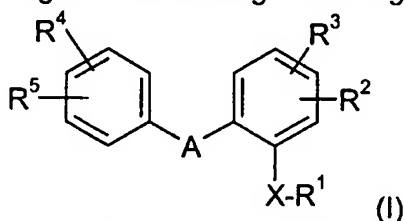
30

11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese.

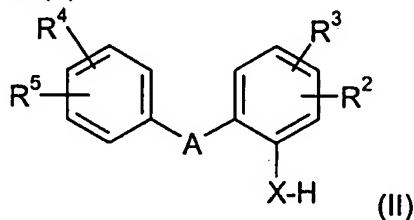
- 12) Verfahren zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese welches die Verabreichung einer wirksamen Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 umfaßt.

- 13) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

- 14) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin A, X und die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin A, X und die Reste R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannte Bedeutung aufweisen, unter basischen Bedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel



wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolsulfonyl darstellt und R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 9 angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/02497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D239/26 C07D239/36 C07D251/22 C07D253/06 A61K31/505
A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 781 766 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 2 July 1997 (1997-07-02) claim 1 ---	1-14
A	KUNO ET AL.: "Studies on cerebral protective..." CHEM.PHARM.BULL., vol. 40, no. 6, 1992, pages 1452-1461, XP002113911 the whole document ---	1-14
A	EP 0 713 703 A (WELLCOME FOUND) 29 May 1996 (1996-05-29) claim 1 ---	1-14
A	US 3 969 355 A (SCHWAN THOMAS J) 13 July 1976 (1976-07-13) column 1 ---	1-14
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 1999

Date of mailing of the international search report

14/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02497

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 821 221 A (PODEVA C ET AL) 28 June 1974 (1974-06-28) the whole document ---	1-3,8-14
X	US 5 521 189 A (BOYKIN DAVID W ET AL) 28 May 1996 (1996-05-28) see example ---	1-3,14
X	KUMAR A ET AL: "Anti-Pneumocystis carinii pneumonia activity of dicationic 2,4 -diarylpyrimidines" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 31, no. 10, 1 January 1996 (1996-01-01), page 767-773 XP004070190 ISSN: 0223-5234 see compounds 18,19 ---	1-3,14
X	EP 0 086 411 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO KK) 24 August 1983 (1983-08-24) see claim 1 and example ---	1-3,14
X	EP 0 635 500 A (YASHIMA CHEMICAL INDUSTRY CO L ;BAYER AG (DE)) 25 January 1995 (1995-01-25) see pages 59,69-72,84-86,88,103-106,121 ---	1,14
P,A	WO 98 17652 A (BECHTEL WOLF DIETRICH ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); PALLUK RA) 30 April 1998 (1998-04-30) see claim 1 and example -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0781766 A	02-07-1997	AU 701395 B AU 3399695 A BR 9508900 A FI 970967 A NO 971050 A NZ 292269 A CA 2199518 A CN 1157609 A HU 77779 A WO 9607641 A	28-01-1999 27-03-1996 30-12-1997 07-03-1997 09-05-1997 24-09-1998 14-03-1996 20-08-1997 28-08-1998 14-03-1996
EP 0713703 A	29-05-1996	EP 0727212 A EP 0727213 A EP 0727214 A EP 0715851 A AP 164 A AT 144422 T AU 639216 B AU 4596489 A AU 4915493 A AU 5195296 A AU 5195396 A AU 690443 B AU 5195596 A AU 5195696 A CA 2004747 A CN 1052306 A CN 1119099 A CN 1115756 A CN 1113487 A CN 1117046 A DD 292250 A DE 68927368 D DK 613289 A EP 0372934 A ES 2095842 T FI 955939 A FI 955940 A FI 955941 A GR 3022031 T HK 1004092 A HU 9500740 A HU 9500754 A IE 80711 B IL 92558 A IL 111627 A JP 2202876 A JP 2795498 B KR 145308 B LT 269 A,B LV 10442 A,B MX 9203422 A NO 178926 B NO 941211 A NO 954489 A NO 954490 A	21-08-1996 21-08-1996 21-08-1996 12-06-1996 12-01-1992 15-11-1996 22-07-1993 14-06-1990 13-01-1994 18-07-1996 04-07-1996 23-04-1998 04-07-1996 04-07-1996 07-06-1990 19-06-1991 27-03-1996 31-01-1996 20-12-1995 21-02-1996 25-07-1991 28-11-1996 08-06-1990 13-06-1990 01-03-1997 11-12-1995 11-12-1995 11-12-1995 31-03-1997 13-11-1998 28-11-1995 28-11-1995 16-12-1998 31-01-1996 10-06-1997 10-08-1990 10-09-1998 15-07-1998 25-10-1994 20-02-1995 01-07-1992 25-03-1996 08-06-1990 08-06-1990 08-06-1990
US 3969355 A	13-07-1976	US 3944581 A	16-03-1976

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 99/02497

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3821221 A	28-06-1974	CA 940129 A	15-01-1974
		DE 2142385 A	02-03-1972
		GB 1345052 A	30-01-1974
		JP 53010597 B	14-04-1978
US 5521189 A	28-05-1996	US 5723288 A	03-03-1998
		US 5627184 A	06-05-1997
		US 5606058 A	25-02-1997
		US 5622955 A	22-04-1997
		US 5686456 A	11-11-1997
		AU 699223 B	26-11-1998
		AU 2436995 A	29-11-1995
		BR 9507616 A	19-08-1997
		CA 2189125 A	16-11-1995
		CN 1151209 A	04-06-1997
		EP 0758453 A	19-02-1997
		HU 76440 A	28-08-1997
		JP 10501615 T	10-02-1998
		NZ 285309 A	28-10-1998
		WO 9530901 A	16-11-1995
		US 5594138 A	14-01-1997
		US 5602172 A	11-02-1997
		US 5667975 A	16-09-1997
EP 0086411 A	24-08-1983	JP 58140078 A	19-08-1983
		AU 1092083 A	25-08-1983
		BR 8300716 A	16-11-1983
		CS 236785 B	15-05-1985
		DD 210192 A	06-06-1984
		DK 66083 A	17-08-1983
		GR 78110 A	26-09-1984
		NZ 203274 A	16-08-1985
		PT 76203 A,B	01-03-1983
		TR 21820 A	25-07-1985
		US 4514210 A	30-04-1985
		ZA 8301004 A	30-11-1983
EP 0635500 A	25-01-1995	DE 4341065 A	08-06-1995
		AU 681882 B	11-09-1997
		AU 6612594 A	02-02-1995
		BR 9402878 A	16-05-1995
		CN 1105810 A	02-08-1995
		EG 20334 A	31-10-1998
		HU 68716 A	28-07-1995
		JP 7097374 A	11-04-1995
		NZ 264030 A	27-02-1996
		TR 27962 A	06-11-1995
		ZA 9405325 A	20-06-1996
WO 9817652 A	30-04-1998	DE 19643037 A	23-04-1998
		AU 4867697 A	15-05-1998
		EP 0934288 A	11-08-1999
		HR 970553 A	31-08-1998
		NO 991815 A	16-04-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02497

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D239/26 C07D239/36 C07D251/22 C07D253/06 A61K31/505
A61K31/53

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 781 766 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 2. Juli 1997 (1997-07-02) Anspruch 1	1-14
A	KUNO ET AL.: "Studies on cerebral protective..." CHEM. PHARM. BULL., Bd. 40, Nr. 6, 1992, Seiten 1452-1461, XP002113911 das ganze Dokument	1-14
A	EP 0 713 703 A (WELLCOME FOUND) 29. Mai 1996 (1996-05-29) Anspruch 1	1-14
A	US 3 969 355 A (SCHWAN THOMAS J) 13. Juli 1976 (1976-07-13) Spalte 1	1-14

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ...nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02497

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 821 221 A (PODESVA C ET AL) 28. Juni 1974 (1974-06-28) das ganze Dokument ---	1-3,8-14
X	US 5 521 189 A (BOYKIN DAVID W ET AL) 28. Mai 1996 (1996-05-28) siehe Beispiele ---	1-3,14
X	KUMAR A ET AL: "Anti-Pneumocystis carinii pneumonia activity of dicationic 2,4 -diarylpyrimidines" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA, Bd. 31, Nr. 10, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seite 767-773 XP004070190 ISSN: 0223-5234 see compounds 18,19 ---	1-3,14
X	EP 0 086 411 A (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO KK) 24. August 1983 (1983-08-24) siehe Anspruch 1 und Beispiele ---	1-3,14
X	EP 0 635 500 A (YASHIMA CHEMICAL INDUSTRY CO L ;BAYER AG (DE)) 25. Januar 1995 (1995-01-25) see pages 59,69-72,84-86,88,103-106,121 ---	1,14
P,A	WO 98 17652 A (BECHTEL WOLF DIETRICH ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); PALLUK RA) 30. April 1998 (1998-04-30) siehe Anspruch 1 und die Beispiele -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02497

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0781766 A	02-07-1997	AU 701395 B	28-01-1999
		AU 3399695 A	27-03-1996
		BR 9508900 A	30-12-1997
		FI 970967 A	07-03-1997
		NO 971050 A	09-05-1997
		NZ 292269 A	24-09-1998
		CA 2199518 A	14-03-1996
		CN 1157609 A	20-08-1997
		HU 77779 A	28-08-1998
		WO 9607641 A	14-03-1996
EP 0713703 A	29-05-1996	EP 0727212 A	21-08-1996
		EP 0727213 A	21-08-1996
		EP 0727214 A	21-08-1996
		EP 0715851 A	12-06-1996
		AP 164 A	12-01-1992
		AT 144422 T	15-11-1996
		AU 639216 B	22-07-1993
		AU 4596489 A	14-06-1990
		AU 4915493 A	13-01-1994
		AU 5195296 A	18-07-1996
		AU 5195396 A	04-07-1996
		AU 690443 B	23-04-1998
		AU 5195596 A	04-07-1996
		AU 5195696 A	04-07-1996
		CA 2004747 A	07-06-1990
		CN 1052306 A	19-06-1991
		CN 1119099 A	27-03-1996
		CN 1115756 A	31-01-1996
		CN 1113487 A	20-12-1995
		CN 1117046 A	21-02-1996
		DD 292250 A	25-07-1991
		DE 68927368 D	28-11-1996
		DK 613289 A	08-06-1990
		EP 0372934 A	13-06-1990
		ES 2095842 T	01-03-1997
		FI 955939 A	11-12-1995
		FI 955940 A	11-12-1995
		FI 955941 A	11-12-1995
		GR 3022031 T	31-03-1997
		HK 1004092 A	13-11-1998
		HU 9500740 A	28-11-1995
		HU 9500754 A	28-11-1995
		IE 80711 B	16-12-1998
		IL 92558 A	31-01-1996
		IL 111627 A	10-06-1997
		JP 2202876 A	10-08-1990
		JP 2795498 B	10-09-1998
		KR 145308 B	15-07-1998
		LT 269 A,B	25-10-1994
		LV 10442 A,B	20-02-1995
		MX 9203422 A	01-07-1992
		NO 178926 B	25-03-1996
		NO 941211 A	08-06-1990
		NO 954489 A	08-06-1990
		NO 954490 A	08-06-1990
US 3969355 A	13-07-1976	US 3944581 A	16-03-1976

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In. ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02497

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3821221 A	28-06-1974	CA 940129 A	15-01-1974
		DE 2142385 A	02-03-1972
		GB 1345052 A	30-01-1974
		JP 53010597 B	14-04-1978
US 5521189 A	28-05-1996	US 5723288 A	03-03-1998
		US 5627184 A	06-05-1997
		US 5606058 A	25-02-1997
		US 5622955 A	22-04-1997
		US 5686456 A	11-11-1997
		AU 699223 B	26-11-1998
		AU 2436995 A	29-11-1995
		BR 9507616 A	19-08-1997
		CA 2189125 A	16-11-1995
		CN 1151209 A	04-06-1997
		EP 0758453 A	19-02-1997
		HU 76440 A	28-08-1997
		JP 10501615 T	10-02-1998
		NZ 285309 A	28-10-1998
		WO 9530901 A	16-11-1995
		US 5594138 A	14-01-1997
		US 5602172 A	11-02-1997
		US 5667975 A	16-09-1997
EP 0086411 A	24-08-1983	JP 58140078 A	19-08-1983
		AU 1092083 A	25-08-1983
		BR 8300716 A	16-11-1983
		CS 236785 B	15-05-1985
		DD 210192 A	06-06-1984
		DK 66083 A	17-08-1983
		GR 78110 A	26-09-1984
		NZ 203274 A	16-08-1985
		PT 76203 A, B	01-03-1983
		TR 21820 A	25-07-1985
		US 4514210 A	30-04-1985
		ZA 8301004 A	30-11-1983
EP 0635500 A	25-01-1995	DE 4341065 A	08-06-1995
		AU 681882 B	11-09-1997
		AU 6612594 A	02-02-1995
		BR 9402878 A	16-05-1995
		CN 1105810 A	02-08-1995
		EG 20334 A	31-10-1998
		HU 68716 A	28-07-1995
		JP 7097374 A	11-04-1995
		NZ 264030 A	27-02-1996
		TR 27962 A	06-11-1995
		ZA 9405325 A	20-06-1996
WO 9817652 A	30-04-1998	DE 19643037 A	23-04-1998
		AU 4867697 A	15-05-1998
		EP 0934288 A	11-08-1999
		HR 970553 A	31-08-1998
		NO 991815 A	16-04-1999